SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

FORVEL 0,4 mg/ml injekčný/infúzny roztok

1. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 0,4 mg naloxóniumchloridu (vo forme dihydrátu naloxóniumchloridu).

Pomocná látka so známym účinkom: 1 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 3,38 mg (0,15 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Číry, bezfarebný alebo takmer bezfarebný roztok.

pH: 3,0 – 4,0

Osmolalita: 270 – 310 mOsmol/kg

1. KLINICKÉ ÚDAJE
   1. Terapeutické indikácie

* Úplné alebo čiastočné zvrátenie depresie centrálnej nervovej sústavy (CNS) a najmä dýchania, spôsobenej prírodnými alebo syntetickými opioidmi.
* Diagnóza podozrenia na akútne predávkovanie opioidmi alebo intoxikáciu.
* Úplné alebo čiastočné zvrátenie respiračnej alebo inej depresie CNS u novorodencov, ktorých matkám boli podané opioidy.
  1. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úplné alebo čiastočné zvrátenie depresie CNS a najmä dýchania, spôsobenej prírodnými alebo syntetickými opioidmi.

Dospelí

Dávkovanie sa stanoví pre konkrétneho pacienta, aby sa dosiahla optimálna respiračná odpoveď pri zachovaní adekvátnej analgézie. Intravenózna injekcia 0,1 až 0,2 mg naloxónu (približne 1,5 – 3 μg/kg) je zvyčajne dostačujúca. Ak je to potrebné, ďalšie intravenózne injekcie v množstve 0,1 mg môžu byť podávané v dvojminútových intervaloch až po dosiahnutie uspokojivej úrovne respirácie a vedomia. V závislosti od typu liečiva, ktoré má byť antagonizované (krátkodobý účinok alebo pomalé uvoľňovanie), od množstva, ktoré bolo podané a od času a spôsobe podávania, môžu byť znovu potrebné ďalšie injekcie v priebehu 1 až 2 hodín. Naloxón môže byť alternatívne podávaný ako intravenózna infúzia.

Infúzia

Čas trvania účinku niektorých opioidov je dlhší ako intravenózneho bolusu naloxónu. Preto v situáciách, keď je známe, že je depresia indukovaná týmito látkami alebo existuje dôvodné podozrenie, má byť naloxón podávaný ako kontinuálna infúzia. Rýchlosť infúzie sa určí individuálne podľa pacienta v závislosti od jeho reakcie na intravenózny bolus a jeho reakcie na intravenóznu infúziu. Použitie kontinuálnej intravenóznej infúzie má byť starostlivo zvážené a v prípade potreby má byť poskytnutá respiračná pomoc.

Deti

Na začiatku sa má podať intravenózne 0,01 až 0,02 mg naloxónu na kg telesnej hmotnosti v 2 až 3-minútových intervaloch, kým sa dosiahne uspokojivá úroveň dýchania a vedomia. V závislosti od reakcie pacienta a od dávky a trvania účinku podávaného opioidu môžu byť potrebné ďalšie dávky v 1 až 2-hodinových intervaloch.

Diagnóza podozrenia na akútne predávkovanie opioidmi alebo intoxikáciu

Dospelí

Začiatočná dávka je zvyčajne 0,4 – 2 mg naloxónu intravenózne. Ak nie je dosiahnuté požadované zlepšenie respiračnej depresie ihneď po intravenóznej aplikácii, injekcie sa môžu opakovať v 2 až 3-minútových intervaloch.

Naloxóniumchlorid môže byť podávaný aj intramuskulárne (začiatočná dávka je zvyčajne 0,4 – 2 mg), ak nie je možné intravenózne podanie. Ak po 10 mg naloxóniumchloridu nedôjde k výraznému zlepšeniu, naznačuje to, že depresia je úplne alebo čiastočne spôsobená inými patologickými stavmi alebo inými účinnými látkami ako opioidmi.

Deti

Zvyčajná začiatočná dávka je 0,01 mg naloxóniumchloridu intravenózne na kg telesnej hmotnosti. Ak sa nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď, môže byť podaná ďalšia injekcia 0,1 mg/kg. V závislosti na konkrétnom pacientovi môže byť nutné podať intravenóznu infúziu. Ak intravenózne podanie nie je možné, naloxóniumchlorid sa môže rozdeliť do niekoľkých dávok a podať intramuskulárne (začiatočná dávka 0,01 mg/kg).

Úplné alebo čiastočné zvrátenie respiračnej alebo inej depresie CNS u novorodencov, ktorých matkám boli podané opioidy

Zvyčajná dávka je 0,01 mg naloxóniumchloridu intravenózne na kg telesnej hmotnosti. Ak sa respiračné funkcie pri tejto dávke nevrátia na uspokojivú úroveň, je možné injekciu opakovať v 2 až 3-minútových intervaloch. Ak intravenózne podanie nie je možné, naloxóniumchlorid môže byť podaný aj intramuskulárne (začiatočná dávka 0,01 mg/kg).

Starší pacienti

U starších pacientov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo u tých, ktorí dostávajú potenciálne kardiotoxické lieky, sa musí naloxóniumchlorid používať s opatrnosťou, pretože po podaní naloxóniumchloridu sa u pacientov po operácii vyskytli závažné nežiaduce kardiovaskulárne účinky, ako je ventrikulárna tachykardia a fibrilácia.

Spôsob podávania

Liek môže byť podaný intravenózne (i.v.) alebo intramuskulárne (i.m.) alebo môže byť podaný intravenóznou infúziou.

Intramuskulárne podanie naloxóniumchloridu sa má použiť iba v prípadoch, keď intravenózne podanie nie je možné.

Najrýchlejší účinok sa dosahuje intravenóznym podaním, a preto je tento spôsob podávania odporúčaný v akútnych prípadoch.

Keď je naloxón podávaný intramuskulárne, je nutné si uvedomiť, že nástup účinku je pomalší ako po podaní intravenóznej injekcie; avšak intramuskulárne podanie má dlhší účinok ako intravenózne. Trvanie účinku závisí od dávky a spôsobu podávania naloxónu a je v rozmedzí od 45 minút do 4 hodín.

Ďalej je potrebné zvážiť, že intramuskulárne dávky sú vo všeobecnosti vyššie ako intravenózne dávky a že dávkovanie musí byť prispôsobené pacientovi.

Je možné, že niektoré opioidy účinkujú dlhšie ako naloxón (napr. dextropropoxyfén, dihydrokodeín, metadón), preto musia byť pacienti pod neustálym dohľadom a v prípade potreby sa musia podať opakované dávky.

Pre inkompatibility a pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.2 a 6.6.

* 1. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

* 1. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Naloxóniumchlorid sa musí podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí dostali vysoké dávky opioidov alebo sú fyzicky závislí od opioidov. Príliš náhle prerušenie účinkov opioidu môže u týchto pacientov spôsobiť akútny abstinenčný syndróm. Boli popísané hypertenzia, srdcová arytmia, pľúcny edém a zástava srdca. To sa týka aj novorodencov takýchto pacientiek.

Pacienti, ktorí reagujú uspokojivo na naloxóniumchlorid, musia byť starostlivo sledovaní. Účinok opioidov môže byť dlhší ako účinok naloxónu a môže byť potrebné podanie ďalšej dávky.

Naloxóniumchlorid je neúčinný pri centrálnej depresii spôsobenej inými látkami ako opioidmi. Reverzia depresie dýchania vyvolanej podaním buprenorfínu môže byť neúplná. Ak je odpoveď na podanie lieku nedostatočná, je nutné použiť mechanickú ventiláciu.

Po použití opioidov počas operácie nemá byť používané zvýšené dávkovanie naloxóniumchloridu, pretože môže spôsobiť excitáciu, zvýšenie krvného tlaku a klinicky významné prerušenie analgézie. Zvrátenie účinku opioidov, ktoré je dosiahnuté príliš rýchlo, môže indukovať nevoľnosť, vracanie, potenie alebo tachykardiu.

Bolo hlásené, že naloxóniumchlorid vyvoláva hypotenziu, hypertenziu, ventrikulárnu tachykardiu, fibriláciu a pľúcny edém. Tieto nežiaduce účinky boli najčastejšie pozorované po operácii u pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami alebo u tých, ktorí užívali lieky s podobnými kardiovaskulárnymi nežiaducimi účinkami. Hoci neboli preukázané kauzálne vzťahy, je potrebná opatrnosť pri podávaní naloxóniumchloridu pacientom so srdcovými ochoreniami alebo u pacientov, ktorí užívajú relatívne kardiotoxické lieky spôsobujúce ventrikulárnu tachykardiu, fibriláciu a zástavu srdca (napr. kokaín, metamfetamín, cyklické antidepresíva, blokátory vápnikového kanála, betablokátory, digoxín). Pozri časť 4.8.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

* 1. Liekové a iné interakcie

Účinok naloxóniumchloridu je daný interakciou s opioidmi a agonistami opioidov. Ak sa podáva osobám závislým od opioidov, môže u niektorých z nich podávanie naloxóniumchloridu vyvolať výrazné abstinenčné príznaky. Bola popísaná hypertenzia, srdcová arytmia, pľúcny edém a zástava srdca.

Pri štandardnej dávke naloxóniumchloridu nedochádza k interakciám s barbiturátmi a trankvilizérmi.

Údaje o interakcii s alkoholom nie sú jednoznačné. U pacientov s intoxikáciou viacerými látkami v dôsledku použitia opioidov a sedatív alebo alkoholu je v závislosti od príčiny intoxikácie možné pozorovať pomalší účinok po podaní naloxóniumchloridu.

Pri podávaní naloxóniumchloridu pacientom, ktorým bol podaný buprenorfín ako analgetikum, môže byť obnovená kompletná analgézia. Predpokladá sa, že tento účinok je dôsledkom oblúkového tvaru krivky závislosti odpovede od dávky buprenorfínu, v prípade vyšších dávok sa znižuje analgetický účinok. Zvrátenie respiračnej depresie spôsobené buprenorfínom je však obmedzené.

Pri podaní naloxóniumchloridu v prípadoch kómy v dôsledku predávkovania klonidínom bola hlásená závažná hypertenzia.

* 1. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Klinické údaje o účinku naloxóniumchloridu počas tehotenstva sú obmedzené. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Liek je možné použiť u tehotných žien výlučne v nevyhnutných prípadoch. Naloxóniumchlorid môže spôsobiť abstinenčné príznaky u novorodencov (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa naloxóniumchlorid vylučuje do materského mlieka a neboli preukázané účinky naloxóniumchloridu na dojčatá. Preto sa počas 24 hodín po liečbe neodporúča dojčenie.

* 1. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, ktorým bol podávaný naloxóniumchlorid z dôvodu prerušenia účinku opioidov, majú byť upozornení, aby sa nezúčastňovali cestnej premávky, neobsluhovali stroje a nevykonávali aktivity, ktoré vyžadujú telesnú alebo duševnú námahu najmenej počas nasledujúcich 24 hodín, pretože sa účinky opioidov môžu znovu obnoviť.

* 1. Nežiaduce účinky

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná na základe týchto konvencií:

Veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému

Veľmi vzácne: alergické reakcie (žihľavka, rinitída, dýchavičnosť, Quinckeho edém), anafylaktický šok

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, bolesť hlavy

Menej časté: triaška, potenie

Zriedkavé: záchvaty, napätie

Záchvaty po podaní naloxóniumchloridu sa vyskytovali zriedkavo; príčinná súvislosť s liekom však nebola potvrdená. Vyššie ako odporúčané dávkovanie po operácii môže viesť k tenzii.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: tachykardia

Menej časté: arytmia, bradykardia

Veľmi zriedkavé: fibrilácia, srdcová zástava

Poruchy ciev

Časté: hypotenzia, hypertenzia

Hypotenzia, hypertenzia a srdcové arytmie (vrátane komorovej tachykardie a fibrilácie) sa tiež vyskytovali počas pooperačného použitia naloxóniumchloridu. Nežiaduce kardiovaskulárne účinky sa vyskytovali najčastejšie po operácii u pacientov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo u pacientov, ktorí dostávali iné lieky, ktoré vedú k podobným nežiaducim kardiovaskulárnym účinkom.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: pľúcny edém

Pľúcny edém sa tiež vyskytoval u pacientov pri pooperačnom použití naloxóniumchloridu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea

Časté: vracanie

Menej časté: hnačka, sucho v ústach

Nauzea a vracanie boli zaznamenané u pacientov po operácii, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky. Príčinná súvislosť však nebola stanovená a príznaky môžu byť prejavmi príliš rýchleho antagonizmu účinku opioidu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém

Jeden prípad multiformného erytému odznel rýchlo po ukončení podávania naloxóniumchloridu.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: pooperačná bolesť

Menej časté: hyperventilácia, podráždenie steny ciev (po intravenóznej aplikácii); lokálne podráždenie a zápal (po intramuskulárnom podaní).

Vyššie ako odporúčané dávky použité po operácii môžu viesť k znovuobjaveniu bolesti. Rýchle prerušenie účinku opioidov môže indukovať hyperventiláciu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. Predávkovanie

Vzhľadom na indikáciu a veľkú terapeutickú šírku predávkovanie nie je pravdepodobné. Jednotlivé intravenózne dávky 10 mg naloxóniumchloridu boli tolerované bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov alebo zmien laboratórnych hodnôt. Vyššie ako terapeutické dávky pri pooperačnom použití môžu viesť k znovuobjaveniu bolesti a tenzie.

1. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI
   1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidota, ATC kód: V03AB15

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Naloxóniumchlorid, polosyntetický derivát morfínu (N-alyl-noroxymorfón), je špecifický opioidný antagonista, ktorý pôsobí kompetitívne na opioidných receptoroch. Má veľmi vysokú afinitu k opioidným receptorom, a preto vytláča nielen opioidné agonisty, ale aj čiastočné antagonisty ako je napríklad pentazocín, ale aj nalorfín. Naloxóniumchlorid nepôsobí proti centrálnemu útlmu spôsobenému hypnotikami alebo inými neopioidnými látkami a nemá "agonistické" alebo morfínu podobné vlastnosti charakteristické pre iné antagonisty opioidov. Dokonca aj vysoké dávky lieku (10-násobok zvyčajnej terapeutickej dávky) vyvolávajú nevýznamnú analgéziu, iba miernu ospalosť a žiadny respiračný útlm, psychomimetické účinky, zmeny v krvnom obehu alebo miózu. Pri neprítomnosti opioidných alebo agonistických účinkov iných opioidných antagonistov nevykazuje v podstate žiadnu farmakologickú aktivitu. Vzhľadom na to, že naloxóniumchlorid na rozdiel od nalorfínu nezhoršuje respiračnú depresiu spôsobenú inými látkami, môže byť používaný aj na diferenciálnu diagnostiku.

Nebolo preukázané, že naloxóniumchlorid vedie k tolerancii alebo spôsobuje fyzickú alebo psychickú závislosť. V prípade závislosti od opioidov zvýši podanie naloxóniumchloridu príznaky fyzickej závislosti. Po intravenóznom podaní je farmakologický účinok naloxóniumchloridu zvyčajne viditeľný v priebehu dvoch minút. Trvanie antagonistického účinku závisí od dávky, ale všeobecne sa pohybuje v rozmedzí 1 – 4 hodín. Potreba opakovaných dávok závisí od množstva, typu a cesty podania opioidu, ktorý má byť antagonizovaný.

* 1. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Naloxóniumchlorid sa síce rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu, ale podlieha rýchlemu metabolizmu po prvom prechode pečeňou a po perorálnom podaní sa rýchlo inaktivuje. Aj keď je liečivo účinné po perorálnom podaní, na kompletný antagonizmus účinku opioidov sú potrebné dávky oveľa vyššie, ako tie, ktoré sú požadované pri parenterálnom podaní. Naloxóniumchlorid sa preto podáva parenterálne.

Distribúcia

Po parenterálnom podaní sa naloxóniumchlorid rýchlo distribuuje do telesných tkanív a tekutín, najmä do mozgu, pretože je veľmi lipofilný.

U dospelých ľudí bol hlásený rovnovážny distribučný objem asi 2 l/kg. Väzba na proteíny sa pohybuje v rozmedzí od 32 do 45 %.

Naloxóniumchlorid prechádza ľahko placentou; nie je však známe, či sa naloxóniumchlorid vylučuje do materského mlieka.

Biotransformácia

Naloxóniumchlorid sa rýchlo metabolizuje v pečeni, predovšetkým konjugáciou s kyselinou glukurónovou a je vylučovaný močom.

Eliminácia

Po parenterálnom podaní má naloxóniumchlorid krátky plazmatický polčas približne 1 – 1,5 hodiny. Plazmatický polčas u novorodencov je približne 3 hodiny.

Celkový klírens je 22 ml/min/kg.

* 1. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podaní neodhalili osobitné riziko pre ľudí.

Naloxóniumchlorid bol slabo pozitívny v Amesovom teste mutagenity a v *in vitro* testoch aberácie na humánnych lymfocytových chromozómoch a bol negatívny v *in vitro teste* mutagenity HGPRT na bunkách línie V79 čínskeho škrečka a v *in vivo* teste chromozomálnej aberácie buniek kostnej drene na potkanoch.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál naloxóniumchloridu neboli stanovené.

Zmeny v rýchlosti postnatálneho neurobehaviorálneho vývinu a abnormálne mozgové nálezy závislé od dávky boli hlásené u potkanov po expozícii v maternici. Okrem toho bolo popísané zvýšenie neonatálnej mortality a zníženie telesnej hmotnosti po expozícii počas neskorej gravidity u potkanov.

1. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE
   1. Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný

Edetan disodný

Kyselina chlorovodíková

Voda na injekcie

* 1. Inkompatibility

Odporúča sa, aby sa infúzia naloxóniumchloridu nemiešala s liekmi obsahujúcimi siričitany alebo disiričitany, anióny s dlhým reťazcom alebo s vysokou molekulovou hmotnosťou a s roztokmi s alkalickým pH. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi ako tými, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

* 1. Čas použiteľnosti

36 mesiacov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení

Po prvom otvorení musí byť liek použitý okamžite.

Čas použiteľnosti po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala počas 30 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska je potrebné zriedené roztoky použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a spravidla by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, ak riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

* 1. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Ampulky uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

* 1. Druh obalu a obsah balenia

Číre, sklenené ampulky v tvarovaných PVC obaloch uzavretých PE fóliou balené v kartónovej škatuľke.

K dispozícii sú veľkosti balenia s 5 a 10 ampulkami s 1 ml roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

* 1. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na intravenóznu infúziu sa naloxóniumchlorid zriedi 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. 5 ampuliek s naloxóniumchloridom (2 mg) v 500 ml poskytuje roztok s koncentráciou 4 μg/ml.

Liek je určený len na jednorazové použitie.

Pred použitím, prosím, vizuálne skontrolujte liek (aj po nariedení). Používajte len číre a bezfarebné roztoky prakticky bez častíc.

1. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

1. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

19/0339/17-S

1. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

1. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2017